W. D. M. PATON, M. A., B. M.
READER IN PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS – UNIVERSITY COLLEGE HOSPITAL
MEDICAL SCHOOL DI LONDRA

Le sostanze ad azione bloccante gangliare

con particolare riferimento agli effetti dell'esametonio sul sistema cardiovascolare

Estratto
da « Recenti Progressi in Medicina »
Vol. XIV n. 1 – Gennaio 1953

" IL PENSIERO SCIENTIFICO "
EDITRICE IN ROMA

Digitized by the Internet Archive
in 2018 with funding from
Wellcome Library

https://archive.org/details/b30633680

LE SOSTANZE AD AZIONE BLOCCANTE GANGLIARE

CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AGLI EFFETTI DELL'ESAMETONIO SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

1. I principii del blocco gangliare
2. Effetti dell'esametonio sul sistema cardiovascolare del soggetto normale
3. L'esametonio nel trattamento dell'ipertensione
4. Altri effetti vascolari periferici dell'esametonio
5. Conclusioni
Bibliografia

1. I principii del blocco gangliare

Le sostanze che bloccano la trasmissione degli impulsi nei gangli del sistema nervoso autonomo possono essere distinte in due gruppi. Al primo appartengono i farmaci che, come la nicotina, depolarizzano le cellule gangliari, provocando quindi, prima ancora della paralasi, una stimolazione più o meno intensa del ganglio.

Sebbene le nostre conoscenze sul sistema nervoso autonomo si basino essenzialmente su esperienze con la nicotina, questa sostanza è tuttavia inadatta per usi clinici; infatti, essa non soltanto presenta un'azione inizialmente eccitante i gangli autonomi, ma può, inoltre, stimolare i chemorecettori dei paragangli carotidei e provocare un blocco neuromuscolare, oltre ad alcuni effetti eccitanti centrali.

Le sostanze ad azione bloccante gangliare utilizzabili in clinica appartengono invece al secondo gruppo e comprendono i composti tipo tetraetilammonio ($N^+(C_2H_5)_4$) ed esametonio ($N^+(CH_3)_3 . (CH_2)_6N^+(CH_3)_3$). Queste sostanze hanno azione puramente inibitrice sulla trasmissione degli impulsi attraverso il ganglio; agiscono con un meccanismo generalmente definito " competitivo " : vale a dire che antagonizzano l'acetilcolina liberata alle terminazioni nervose prepangliari e destinata a stimolare i recettori specifici delle cellule del ganglio. Il loro meccanismo di azione è quindi paragonabile a quello di altre sostanze bloccanti competitive, come il curaro sulla placca neuromuscolare, l'atropina in una sede periferica parasimpatica e la mepiramina che ostacola gli effetti dell'istamina. Sfortunatamente le ricerche quantitative necessarie a provare tale azione competitiva sono state praticate solo in pochi casi; tuttavia questa teoria, generalmente accettata, circa il loro meccanismo di azione concorda con tutte le loro proprietà note e costituisce un'ipotesi di lavoro accettabile. (Per maggiori dettagli sulla farmacologia di queste sostanze vedi: Paton, 1951; Paton e Perry, 1951 a, 1951 b; Paton e Zaimis, 1948, 1949, 1951; Paton e Zaimis, 1952; Wien e Mason, 1951).

a) *Distribuzione dell'esametonio nell'organismo*

L'esametonio deve la sua capacità di competizione nei confronti dell'acetilcolina al fatto che, come questa, è un composto dell'azoto quaternario, e quasi tutte le altre sostanze ad azione similare sono pure sali quaternari. A ciò sono riferibili molte caratteristiche degli agenti bloccanti gangliari; è noto, ad esempio, che i farmaci attraversano le membrane cellulari molto più rapidamente nella forma non ionizzata; i sali quaternari, che in soluzione possono trovarsi solo in forma ionizzata, penetrano nelle strutture cellulari molto lentamente ed in realtà la loro distribuzione è prevalentemente extracellulare. A ciò si può ascrivere:

1) La lentezza di assorbimento dell'esametonio dall'intestino (Milne e Oleesky, 1951; Harington, lavoro inedito).

2) La lentezza di penetrazione dell'esametonio nel liquido cerebrospinale (Paton, lavoro inedito).

3) La distribuzione dell'esametonio nei liquidi extracellulari dell'organismo (Morrison e Paton, lavoro inedito).

4) L'escrezione urinaria dell'esametonio che, come quella dell'inulina, avviene senza riassorbimento né secrezione tubulare (Young, de Wardener e Miles, 1951).

La lentezza dell'assorbimento intestinale rende difficile, nella pratica clinica, la somministrazione dell'esametonio per via orale, non tanto perché solamente il 5-10 % della dose è di solito assorbito, ma soprattutto perché tale percentuale è estremamente variabile, potendo oscillare da un minimo del 2 % fino, talvolta, ad un massimo del 30 %. Harington (lavoro inedito) ha dimostrato che tali variazioni dipendono in parte dal sale di esametonio usato, essendo il bromuro molto meglio assorbito del cloruro, del tartrato e del metasolfato, ed in parte anche dalle condizioni di ripienezza dello stomaco, essendo l'assorbimento maggiore (sebbene più lento) se la dose è somministrata a digiuno.

Certamente molte difficoltà potrebbero essere superate se si riuscisse ad ottenere un assorbimento costante, anche se non maggiore.

b) *Antagonisti*

L'interruzione dell'attività autonoma a livello dei gangli a mezzo di agenti bloccanti ha il vantaggio che l'effetto può essere sempre neutralizzato, se necessario, da sostanze simpaticomimetiche o parasimpaticomimetiche ad azione periferica. Data la rapidissima eliminazione dell'esametonio, tale necessità non si presenta spesso, specialmente ora che l'esperienza sull'uso della sostanza è notevolmente aumentata. Qualora si rendesse necessario l'uso di tali antidoti, si potrebbero adoperare la nor-adrenalina o le amine simpaticomimetiche in caso di eccessiva caduta della pressione arteriosa, il carbacolo, l'urecolina o la neostigmina in caso di stasi intestinale od ileo.

Il meccanismo degli antagonisti dell'esametonio a livello del ganglio stesso è ancora poco conosciuto. In generale gli antidoti logicamente adatti, le anticolinesterasi, hanno un'azione sulla sinapsi gangliare molto meno evidente di quella dimostrata a livello della giunzione neuromuscolare. Alcuni casi favorevoli di impiego di anticolinesterasi come antagonisti delle sostanze bloccanti gangliari sono stati descritti, ma generalmente sono necessarie circostanze particolari; una prova eseguita occasionalmente

per dimostrare tale azione è di solito negativa. Nell'uomo, Grob e Harvey (1950) hanno trovato che la prostigmina non impedisce l'ipotensione posturale da pentametonio, e questo risultato concorda esattamente con l'esperienza generale negli animali.

c) *Selettività di azione*

I gangli autonomi, benché suscettibili di essere tutti paralizzati dagli agenti bloccanti se somministrati in dosi sufficienti, differiscono tuttavia in un certo grado per la loro sensibilità. Così, nel gatto, i gangli della ghiandola salivare sono particolarmente sensibili alla maggior parte delle sostanze bloccanti, mentre parte del ganglio cervicale superiore si dimostra assai resistente al blocco. Differenze analoghe sono dimostrabili nell'uomo, cosicché variano di molto le risposte oculare, ipotensiva ed intestinale ad una data dose di esametonio. Si è anche sperato di trovare agenti bloccanti strettamente specifici per particolari gangli, ma finora non si conosce una selettività di azione del genere abbastanza spiccata da essere utilizzabile in clinica.

d) *Intensità di azione*

L'effetto di una sostanza bloccante aumenta con il crescere o il prolungarsi dell'attività del ganglio ad essa esposto. Ad esempio, nel gatto, l'esametonio ostacola maggiormente la trasmissione degli impulsi attraverso il ganglio cervicale superiore quando la frequenza di stimolazione del tronco pregangliare è di 30 stimoli/sec, anziché quando essa è di 10 stimoli/sec.

Con dosi di esametonio che paralizzino solo parzialmente il ganglio, la trasmissione degli impulsi può essere buona all'inizio di una stimolazione continua, ma subito declina (dapprima rapidamente, poi più lentamente) con il persistere dell'eccitazione. Alcuni pazienti riferiscono che, dopo somministrazione di esametonio, il potere di accomodazione oculare può rimanere normale per pochi momenti, dopo di che si indebolisce, cosicché la lettura è possibile solo per brevissimi periodi. Analogamente, la reazione pupillare alla luce può iniziare vivacemente e poi affievolirsi se lo stimolo è mantenuto. Tutto ciò può essere considerato come il risultato di una maggiore " esauribilità " della trasmissione gangliare nel caso di un blocco parziale. Il fatto che il ganglio iperfunzionante sia più sensibile agli agenti bloccanti conferisce forse a questi un certa selettività di azione.

e) *Azione massima*

È dimostrato come non sia talvolta possibile ottenere un blocco gangliare completo con il tetraetilammonio. Da alcuni dati sembra che avvenga lo stesso con l'esametonio: ad esempio, la pressione sanguigna di un gatto cui sia stato somministrato esametonio non è mai così bassa come quella dell'animale privato del sistema nervoso centrale.

D'altra parte, nell'uomo, l'esametonio può provocare un aumento del flusso sanguigno agli arti inferiori paragonabile a quello che segue il blocco dei nervi simpatici lombali (Schnaper ed altri, 1951); inoltre, cellule gangliari anche resistenti, come quelle che innervano la membrana nictitante del gatto, possono essere completamente paralizzate con una dose sufficiente. Nella pratica clinica, quindi, è probabile che alcuni gangli

siano bloccati completamente con la massima rapidità, mentre che altri non possono essere totalmente bloccati dalle dosi terapeutiche del farmaco; purtroppo non si può prevedere quali gangli saranno completamente sensibili e quali relativamente resistenti.

2. Effetti dell'esametonio sul sistema cardiovascolare del soggetto normale

Nel soggetto normale, l'iniezione di 20-50 mg di esametonio ha scarsi effetti finché sia mantenuta la posizione supina. Si può osservare lieve diminuzione delle pressioni sistolica e diastolica, ma spesso non si hanno variazioni apprezzabili. Così pure la frequenza del polso di solito non si modifica, o aumenta solo di poco. Specialmente se il soggetto si trova in un ambiente fresco, le estremità ed il volto si arrossano leggermente e diventano più calde, mentre le congiuntive appaiono iniettate ed il paziente ha l'aspetto di un individuo appena svegliato. Gli effetti oculari sono variabili; talvolta compare midriasi, indebolimento del riflesso pupillare alla luce, paralisi dell'accomodazione: disturbi che possono rendere difficile la lettura e causare senso di abbagliamento per luci molto vivide (Arnold, Goetz e Rosenheim, 1949; Arnold e Rosenheim, 1949; Burt e Graham, 1950; Finnerty e Freis, 1950; Grob e Harvey, 1950). In altri, questi effetti possono essere minimi.

a) *Ipotensione posturale.*

Quando il soggetto si alza in piedi, si manifesta di solito un'ipotensione posturale il cui grado dipende sia dalla durata della posizione eretta che dal particolare individuo. In alcuni, la pressione, pur potendo ulteriormente abbassarsi, non raggiunge livelli sufficientemente bassi da provocare senso di mancamento, in altri l'ipotensione è invece progressiva e porta a transitorie perdite di coscienza, talvolta accompagnate da un attacco vaso-vagale più o meno tipico. La tendenza all'ipotensione posturale permane molto più a lungo di ogni altro effetto dell'esametonio sulla pressione sanguigna in posizione supina. L'ipotensione posturale da esametonio è molto importante: talora è volutamente utilizzata per provocare un abbassamento dei valori pressori, altre volte è la causa di un inaspettato collasso. Almeno due fattori contribuiscono alla sua genesi: *a*) la diminuzione della vasocostrizione riflessa, che si verifica normalmente quando un soggetto passa in ortostasi e che ha lo scopo di mantenere il flusso sanguigno cerebrale; *b*) la stasi sanguigna negli arti inferiori e nei visceri. L'importanza di questo secondo fattore è dimostrata dal rapido miglioramento che si può ottenere con la deambulazione o con la contrazione dei muscoli addominali. La causa della variabilità degli effetti dell'esametonio è stata analizzata in alcuni dettagli (Morrison e Paton, lavoro inedito) e può essere attribuita in parte a differenze individuali di assorbimento del farmaco dall'intestino o anche dal punto dell'iniezione sottocutanea, in parte a diversità del volume di liquido entro cui la sostanza si distribuisce nell'organismo, in parte anche a differenze di eliminazione dovute a variazioni della quota di filtrazione glomerulare.

Ma anche se si tiene conto di tali fattori, restano da spiegare importanti differenze di sensibilità individuale. Un indice di queste si può ottenere mettendo in rapporto le concentrazioni plasmatiche dell'esametonio con l'abbassamento della pressione

sistolica dopo che il paziente è stato in piedi per un dato periodo di tempo; tale indice si esprime in termini di diminuzione percentuale della pressione arteriosa per microgrammo di esametonio nel plasma e risulta oscillare fra 3 e 25. La risposta individuale a concentrazioni plasmatiche paragonabili di esametonio può quindi variare di ben 8 volte. Non se ne conosce la causa e questo risultato è, oltre tutto, in netto contrasto con gli effetti costanti dell'esametonio nell'animale da esperimento in condizioni standardizzate. Le ipotesi possibili sono naturalmente molte: le reazioni posturali sono relativamente complesse e dipendono dall'intensità dei riflessi vasomotori, dalla capacità del letto vascolare degli arti inferiori e del territorio splancnico e, probabilmente, anche dal tono muscolare. Si ritiene quasi generalmente, benché non sia stato fatto uno studio esatto, che i soggetti anziani, specie se arteriosclerotici, siano soggetti a reazioni ipotensive più intense di quelle dei giovani con vasi sanguigni sani.

b) *Effetti su altri riflessi vascolari.*

Oltre ai fenomeni di ipotensione posturale, sono stati descritti altri effetti su riflessi vascolari (Finnerty e Freis, 1950; Freis ed altri, 1951).

Se, mediante applicazione alla coscia di un manicotto gonfiato a pressione di 60-80 mm Hg, si trattiene il sangue negli arti inferiori, la caduta di pressione dopo somministrazione di esametonio è molto maggiore che nel soggetto normale e può essere sufficiente a causare mancamento e collasso. La quantità di sangue trattenuta negli arti non sembra differente nei due casi, sebbene la rapidità con cui il volume di sangue aumenta nell'arto sia maggiore dopo somministrazione di esametonio. Risultati analoghi si osservano dopo emorragia (Enderby ed altri, 1951; Freis ed altri, 1951). Mentre, nel soggetto normale, si possono sottrarre anche 500 ml di sangue, di solito con effetti trascurabili sulla pressione arteriosa, dopo somministrazione di esametonio la sottrazione di soli 100 ml (il 2-3 % del volume del sangue) può produrre una rilevante caduta della pressione, che aumenta se si sottraggono ulteriori quantità di sangue. Se si reintroduce in circolo il sangue sottratto, la pressione arteriosa ritorna esattamente al suo livello originale. Queste osservazioni dimostrano che alla risposta dell'organismo ad una diminuzione del volume di sangue circolante partecipa un'energica componente autonoma, e che questa è molto sensibile all'esametonio. Si può ben pensare che l'ipotensione posturale, almeno nelle sue forme più marcate, sia in parte un " salasso fisiologico " di quello stesso tipo in cui il sangue, trattenuto nei depositi vascolari periferici, è effettivamente sottratto al volume circolante.

Queste osservazioni aprono il campo a studi interessanti: se le reazioni compensatorie all'emorragia potessero infatti essere eliminate, sarebbe più facile studiare alcune caratteristiche idrodinamiche del letto vascolare. Sarebbe interessante sapere, ad esempio, se dopo esametonio il soggetto arteriosclerotico sia più sensibile alla sottrazione di sangue dell'individuo con vasi normali. In caso affermativo si potrebbe sviluppare un criterio fisiologico per giudicare lo stato di induramento delle arterie, espresso in termini di riduzione del volume di sangue che, dopo somministrazione di esametonio, abbassa di una data aliquota la pressione arteriosa.

L'esametonio abolisce inoltre i riflessi pressori che seguono alla manovra di Valsalva, all'esposizione della mano al freddo ed alla ripresa della posizione normale dopo essersi curvati (Finnerty e Freis, 1950).

c) *La " circolazione controllata "*

Come già noto, vi sono due modi per diminuire le emorragie intraoperatorie: o sottraendo sangue al paziente o mediante anestesia spinale. Entrambi questi metodi abbassano nettamente la pressione sanguigna. Allo stesso fine furono poi adoperati gli agenti bloccanti gangliari, e dobbiamo ad Enderby e collaboratori l'introduzione in chirurgia di questa tecnica ipotensiva (Enderby, 1950; Enderby e Pelmore, 1951; Enderby ed altri, 1051; Hughes, 1951; Lewis, 1951; Shackleton, 1951). Si trovò che dosi di esametonio variabili tra 20 e 50 mg, iniettate endovena ed associate ad un appropriato controllo della posizione, abbassavano la pressione arteriosa a livelli di circa 60 mm Hg, assicurando così un campo operatorio notevolmente esangue in un gran numero di condizioni chirurgiche. Si sono ottenuti risultati particolarmente soddisfacenti negli interventi sull'orecchio, sul naso e sulla gola, nella chirurgia plastica, nelle tiroidectomie e mastectomie; ma si è applicato poi il metodo con vantaggio nelle operazioni di ogni tipo. Una sua recente applicazione riguarda la neurochirurgia (Guiot, Damoiseau e Poloukhine, 1951; Vourc'h, 1952): si è usato la tecnica ipotensiva non solo per diminuire le emorragie, ma anche per ridurre la pressione intradurale e l'edema cerebrale e per migliorare la visibilità del campo operatorio. Benché questo lavoro appartenga alla anestesiologia, molti punti hanno interesse generale e forniscono dati circa la circolazione nei soggetti normali sotto influenza dell'esametonio. Anzitutto è importante il fatto che l'ipotensione così ottenuta possa essere mantenuta per ore senza pericolo per il paziente, sebbene i livelli di pressione siano quelli comunemente considerati (ed, infatti, lo furono dapprima) come indicativi di uno stato di grave shock circolatorio.

Un'ipotensione simile provocata, ad esempio, da emorragia passa in una fase irreversibile, non superabile anche con la reintegrazione del volume sanguigno. Vi deve essere evidentemente una differenza fondamentale tra l'ipotensione provocata dall'abolizione del tono vasocostrittivo, combinata con la posizione, e quella che segue l'emorragia. Fu osservato da tempo che nel primo caso il tono vasocostrittivo è abolito, mentre nel secondo è aumentato: quindi, sotto azione dell'esametonio, la pressione ed il flusso capillare possono rimanere nei limiti normali, malgrado la bassa pressione arteriosa, mentre, dopo emorragia, la circolazione capillare deve essere molto ridotta.

Analogamente, l'ipotensione successiva alla paralisi gangliare ed agli effetti della posizione contrasta nettamente con quella provocata da istamina, che, come l'emorragia, causa un'insufficienza circolatoria prolungata che perdura oltre la rimozione della causa e che è dovuta, oltre che a dilatazione diffusa e non fisiologica dei capillari, anche ad alterazioni della permeabilità della parete vasale.

L'ipotensione da esametonio somiglia piuttosto a quella prodotta da infusione di acetilcolina. Dale e Laidlaw (1919) stabilirono un confronto fra lo shock da istamina e gli effetti dell'acetilcolina, mettendo chiaramente in rilievo il rapido ritorno al normale della pressione arteriosa dopo che si interrompeva l'infusione di acetilcolina. Possiamo, quindi, riconoscere nell'assenza del tono vasocostrittorio periferico e nella presenza di una normale dilatazione e permeabilità capillare gli elementi che rendono priva di pericoli l'ipotensione da esametonio.

Non abbiamo la prova assoluta che il flusso ematico agli organi più importanti sia realmente sufficiente; è difficile misurare direttamente nell'uomo il flusso coronarico,

ma questo è solo minimamente modificato negli animali da esperimento trattati con dosi massive di esametonio (Wien e Mason, 1951). In molti casi l'unico dato accertato è che non si osservano modificazioni elettrocardiografiche, anche in soggetti arteriosclerotici, durante il trattamento ipotensivo (Enderby ed altri, 1951). In uno o due pazienti soggetti ad angina e trattati (per la loro ipertensione) con esametonio comparvero numerosi attacchi anginosi quando la pressione arteriosa si abbassò troppo, ma i sintomi regredirono non appena si elevò nuovamente la pressione mettendo il paziente in posizione supina.

La circolazione renale durante l'ipotensione da esametonio fu studiata su pazienti anestetizzati (Miles ed altri, 1952); si trovò che in condizioni di lieve anestesia (quando il flusso renale era ancora suscettibile di ulteriori riduzioni con l'aumentare il grado dell'anestesia), l'esametonio somministrato in dosi sufficienti a produrre l'abituale ipotensione non modificava la circolazione dell'organo. Inoltre, la quota di escrezione dell'esametonio, il cui comportamento è simile a quello dell'inulina, corrisponde completamente alla *clearance* a quote normali di filtrazione glomerulare; cosicché, con dosi ordinarie di esametonio e in soggetto normali, la filtrazione glomerulare rimane invariata (Morrison e Paton, lavoro inedito).

La circolazione cerebrale non è stata studiata molto a fondo, ma l'introduzione delle tecniche ipotensive in neurochirurgia ha dimostrato che, con un attento e continuo controllo della posizione del paziente, si può mantenere una pressione arteriosa bassa senza disturbare la coscienza e rinunciare alla cooperazione del paziente e senza causare alterazioni dell'elettroencefalogramma registrato dalla corteccia (Guiot ed altri, 1951; Vourc'h, 1952).

Mancano ancora misure della portata cardiaca. Werkö ed altri (1951) trovarono che, negli ipertesi, la portata non diminuisce in tutti i casi. I risultati ottenuti dagli studi sul flusso ematico renale (Miles ed altri, 1952) indicano che la portata cardiaca non può essere molto diminuita, altrimenti il flusso renale verrebbe a costituire una frazione troppo grande della portata totale.

Il quadro completo della circolazione in un soggetto sotto azione dell'esametonio, e tenuto in posizione adatta a mantenere la pressione a circa 60 mm Hg, è quindi caratterizzato da una portata cardiaca non molto lontana di valori normali, capace di irrorare sufficientemente gli organi più importanti.

Un altro problema è quello del modo in cui si effettua la diminuzione della emorragia: la spiegazione potrebbe essere una delle seguenti:

1) Riduzione del flusso ematico.

2) Riduzione della pressione idrostatica all'interno dei vasi sezionati.

3) Modificazione del percorso del sangue nel tessuto, cosicché esso attraversa vasi dai quali l'emorragia avviene meno facilmente.

4) Accelerazione del meccanismo stesso di coagulazione.

Di queste possibilità, la quarta può essere quasi certamente esclusa, non essendo dimostrato che l'esametonio modifichi la coagulazizone in vivo o in vitro ed anche perché esso non è una sostanza che possa inserirsi nel suddetto processo. Gli altri tre meccanismi possono tutti partecipare, ma l'importanza relativa di ciascuno di essi è tuttora incerta.

Il fatto che la pressione sanguigna sia così bassa indica certamente che la pressione, nelle arterie e nelle arteriole, contro la quale il coagulo deve formarsi e resistere

è ridotta in misura corrispondente. Ma a ciò si possono ben aggiungere gli effetti di una riduzione del flusso sanguigno ai tessuti, dovuta a due cause:

a) Il particolare tessuto può essere sopraelevato rispetto al resto del corpo: con la bassa pressione arteriosa esistente (purché le vene siano capaci di collabire), sollevamenti anche minimi possono ridurre notevolmente il flusso sanguigno alla parte.

b) La posizione in cui è mantenuto il paziente per fare accumulare il sangue nelle parti più declivi può talvolta diminuire la portata cardiaca.

Se una tale riduzione del flusso ematico avviene nei tessuti del campo operatorio, si può ben usare il termine di " ischemia posturale ", benché non sia ancora chiaramente dimostrato che il tessuto è effettivamente ischemico poiché il pallore non è segno attendibile e la diminuzione della emorragia può essere dovuta ad altre cause.

La terza possibilità si è presentata dopo che le recenti ricerche sull'intima organizzazione del sistema vasale hanno dimostrato l'esistenza di un sistema di circuiti vascolari in parallelo con il letto capillare. Può darsi benissimo che, quando si abolisce il tono vasocostrittivo, il sangue passi dalle arterie alle vene collettrici per una via diversa dal normale e che la coagulabilità e la resistenza del coagulo siano diverse nelle due vie. I vantaggi ottenuti con le tecniche ipotensive fanno riscontro, sotto molti aspetti, a quelli derivati dall'uso, in anestesia, di sostanze che aboliscono il tono muscolare.

Gli agenti bloccanti gangliari rendono oggi possibile una " circolazione controllata ", analoga alla " respirazione controllata " ormai ben nota. Anche i pericoli delle due tecniche sono paragonabili: il paziente in cui la circolazione naturale è stata soppressa è altrettanto esposto a rischi quanto il paziente incapace di una respirazione spontanea. Il pericolo principale consiste in una posizione inadatta; ma anche altre eventualità pericolose si possono presentare: ad esempio, la bassa pressione arteriosa espone più facilmente i punti che sopportano maggiormente il peso del corpo a fenomeni ischemici cutanei con formazione di decubiti.

Si è anche adoperato l'esametonio per arrestare emorragie insorte accidentalmente nel corso di un intervento chirurgico; così alcune emorragie da rottura di un'arteria gastrica o di una vena polmonare furono prontamente e definitivamente arrestate (Harper, 1951; Rollason, 1951). Questo impiego dell'esametonio non è certamente privo di rischi, poiché le conseguenze dell'emorragia sono rese più gravi dal blocco gangliare e, se l'emorragia è stata grave, l'esametonio può provocare un abbassamento troppo forte della pressione arteriosa.

3. L'esametonio nel trattamento dell'ipertensione

La scoperta dell'esistenza di fattori nervosi nella genesi dell'ipertensione ha aperto il campo ad una terapia tendente alla correzione della anormale attività vasomotoria autonoma, particolarmente per mezzo del blocco gangliare. Ma si deve tener presente che la terapia rimarrà fondamentalmente empirica finché non sarà risolto il quesito, tutt'ora assai controverso, circa la genesi dell'ipertensione.

In pratica, l'esametonio di solito migliora i sintomi ed i segni dell'ipertensione specialmente nei casi più gravi, che stanno per entrare nella fase maligna (Campbell e Robertson, 1950; Campbell, Graham e Maxwell, 1952; Finnerty e Freis, 1950, 1951;

Kilpatrick e Smirk, 1952; Mackey e Shaw, 1951; Murphy, 1951; Restall e Smirk, 1950, 1951; Rosenheim, 1952; Savile, 1950; Smirk e Alstad, 1951; Turner, 1952), sebbene si siano registrati anche risultati poco favorevoli (Locket, Swann e Grieve, 1951; Locket ed altri, 1952).

La cefalea, la dispnea e le vertigini generalmente diminuiscono o scompaiono; l'edema polmonare, l'edema cerebrale ed il vomito possono regredire, e così pure l'aumento di volume del cuore, l'edema papillare e le alterazioni retiniche.

Risultati analoghi sono descritti nei pochi casi di tossiemia gravidica e di eclampsia nei quali si è adoperato l'esametonio, che ha permesso un parto vitale o ha interrotto lo stato eclamptico (Penny e Shackleton, 1951; Turner, 1951). L'esametonio attraversa molto facilmente la barriera placentare (Young, 1952), ma non si sono mai registrati effetti dannosi per il feto.

Vi sono due punti di grande importanza pratica da tener presenti nel trattamento dell'ipertensione: il primo consiste nel fatto che la risposta individuale del paziente, come del resto quella dell'individuo normale, è molto variabile; ciò è in parte in rapporto con il grado in cui l'elemento neurogeno partecipa a quel particolare caso di ipertensione, cosicché la diminuzione della pressione arteriosa che si può ottenere con una dose saggio di esametonio è circa uguale a quella ottenibile con la terapia sedativa (Arnold ed altri, 1949). Ma è estremamente difficile prevedere quale sarà la dose necessaria, e per i fini pratici è più sicuro iniziare con una dose saggio molto piccola, ad esempio di 25 mg sottocute. Una riduzione dei valori pressori è possibile in quasi tutti i casi se si associa il controllo della posizione, cosicché anche se l'elemento neurogeno è modesto si può ottenere una certa riduzione della pressione.

Il secondo punto, di interesse anche teorico, riguarda l'instaurarsi di un'assuefazione all'esametonio. Con il prolungarsi della terapia, le dosi di esametonio, precedentemente sufficienti, perdono gradualmente la loro efficacia e devono essere molto aumentate per produrre l'effetto originale. Questo fenomeno si protrae apparentemente per un periodo di alcune settimane, al termine del quale la dose necessaria può risultare decuplicata. L'assuefazione scompare rapidamente non appena si sospende il trattamento. È ancora dubbio se l'assuefazione si limiti, o meno, all'effetto ipotensivo; può darsi che anche gli altri sistemi gangliari divengano resistenti all'esametonio, ma in ogni caso molto meno di quelli del sistema cardiovascolare. Ad esempio, a misura che si aumenta il dosaggio, possono sempre più aggravarsi la stipsi e la paralisi dell'accomodazione. Questa assuefazione dell'organismo agli effetti ipotensivi dell'esametonio può paragonarsi, da un lato, al ripristino del tono vasale dopo simpatectomia e, dall'altro, al ritorno dell'ipertensione originale, mediante meccanismi compensatori umorali. Il fenomeno richiede ulteriori indagini.

L'impossibilità di fidarsi dell'assorbimento per via orale, le variazioni individuali e lo stabilirsi dell'assuefazione hanno reso necessari speciali metodi di somministrazione. Per i particolari sulla terapia di attacco e di mantenimento rimandiamo ai lavori di Smirk e Alstad (1951), Turner (1951), Freis (1951) e Rosenheim (1952).

In linea generale, il trattamento con esametonio deve essere mantenuto più o meno indefinitamente. Sono stati riportati alcuni casi di miglioramento persistente dopo interruzione della terapia e si è anche sperato di poter rompere il " circolo vizioso " ipertensivo con un ciclo di cure intense, ma l'esistenza di remissioni spontanee della malattia fa dubitare finora di questi risultati.

a) *Confronto tra l'esametonio ed altri farmaci*

Il tetraetilammonio, il primo agente bloccante gangliare usato nell'ipertensione, si dimostrò un utile ed interessante strumento di lavoro, che indicò la possibilità di trattare l'ipertensione arteriosa agendo sui gangli autonomi. La sua fugacità di azione, gli effetti collaterali (parestesie, occasionale azione "curariforme", ecc.) e la sua capacità di provocare secrezione di adrenalina hanno limitato il suo uso in clinica.

Gli altri farmaci ad azione bloccante gangliare sono il tetra- ed il pentametonio, l'analogo dimetil-etilico dell'esametonio (M. e B., 1863) ($N.(CH_3)_2\ C_2H_5.\ (CH_2)_6\ N^+(CH_3)_2C_2H_5$ (Locket ed altri, 1951) e il *pendiomide*, un analogo del pentametonio. Essi sono stati meno studiati, ma sembra che le loro proprietà siano, nell'uomo, identiche a quelle dell'esametonio, salvo un'attività lievemente minore per il secondo ed il quarto, molto minore per il primo e lievemente maggiore per il terzo (Barnett, 1951; Burt e Graham, 1950; Enderby, 1950; Enderby e Pelmore, 1951; Kay e Smith, 1951; Wien e Mason, 1951). Recentemente sono stati presi in esame moltissimi altri farmaci, quali i tiocionati, i simpaticolitici, i nitriti e gli alcaloidi del veratro. Tutti si sono dimostrati capaci di provocare una notevole diminuzione della pressione arteriosa nei soggetti normali e negli ipertesi, ma tutti presentano effetti tossici secondari che limitano più o meno ampiamente il loro uso in terapia.

Al contrario, le difficoltà concernenti l'uso dell'esametonio non derivano da proprietà tossiche, dalle quali è anzi completamente esente, ma piuttosto dal pericolo di un'azione terapeutica troppo intensa (che potrebbe portare a cadute eccessive della pressione in un organismo ormai adattato allo stato ipertensivo) o estesa ad altri gangli (con disturbi dell'accomodazione e della funzione intestinale). Per i farmaci più sopra ricordati bisogna bilanciare, da una parte, l'azione terapeutica e, dall'altra, gli effetti secondari di tipo del tutto differente; per l'esametonio, i cui effetti sono praticamente tutti dovuti a blocco gangliare, il problema è quello di dosarne l'intensità. Qualora si riuscisse ad ottenere ciò, la principale difficoltà di impiego dell'esametonio sarebbe superata.

Non occorre dire che si deve adoperare una sola di queste sostanze per volta. Poiché i pazienti tenuti a dieta a basso contenuto di sodio sono più sensibili all'azione dell'esametonio, si può sperare che un trattamento di esametonio combinato od alternato con dieta priva di sodio o con una delle altre sostanze suddette (o con altre non ancora ben note) possa assicurare un regime efficace e più facilmente controllabile.

4. Altri effetti vascolari periferici dell'esametonio

L'esametonio è stato anche usato in altre condizioni patologiche del sistema cardiovascolare (Arnold ed altri, 1949; Burt e Graham, 1950; Finnerty e Freis, 1951). Esso è risultato altrettanto efficace del blocco simpatico paravertebrale, in casi di affezioni occlusive arteriose, nell'aumentare il flusso sanguigno agli arti inferiori; può arrestare il fenomeno di Raynaud ed essere molto utile nel trattamento della causalgia (Rose e Wemple, 1951). In questi casi l'uso dell'esametonio è limitato dal fatto che esso provoca una paralisi gangliare generalizzata, mentre occorrerebbe un'azione circo-

scritta ad uno o entrambi gli arti. Le ragioni dell'efficacia dell'esametonio nella causalgia non sono note; il farmaco non ha attività anestetica generale o locale ed agisce probabilmente aumentando l'afflusso ematico al nervo leso o ai tessuti circostanti.

Sarebbe interessante conoscere più chiaramente gli effetti dell'esametonio in due altri distretti: il circolo polmonare e quello cerebrale. È ormai provato che esiste un controllo vasomotorio efficiente nei vasi polmonari e che il tetraetilammonio può talvolta diminuire le resistenze vascolari polmonari. Alcuni anestesisti hanno notato la facilità con la quale si può mantenere ossigenato un paziente a cui sia stato somministrato esametonio allo scopo di limitare le emorragie; è possibile che ciò sia in parte dovuto a vasodilatazione polmonare indotta dal farmaco. Si è dimostrato che anche i vasi cerebrali sono sottoposti a controllo vasomotorio efficiente, e ciò è importante per la patogenesi dell'emicrania. La terapia di questa condizione è abbastanza confusa, dato che l'ergotamina, dapprima introdotta nell'uso come simpaticolitico, sembra agire non interrompendo un vasospasmo di origine simpatica, ma provocando vasocostrizione; inoltre la diidroergotamina è altrettanto efficace nella terapia dell'emicrania, ma ha azione vasocostrittrice molto minore. Sarebbe interessante sapere se l'interruzione dell'attività autonoma con esametonio faccia scomparire ovvero accentui l'attacco emicranico.

5. Conclusioni

Le sostanze bloccanti gangliari costituiscono farmacologicamente una categoria di medicamenti piuttosto nuova in pratica terapeutica, e le loro tecniche di impiego sono ancora in studio. È molto probabile che l'esametonio sarà sostituito da farmaci migliori, sebbene finora non se ne conoscano altri decisamente superiori; ma quello che abbiamo imparato dall'esametonio sarà applicabile, senza sostanziali modificazioni, all'uso di altri farmaci che agiscono allo stesso modo.

Nel frattempo, la sua specificità di azione (limitata quasi esclusivamente ai gangli autonomi) rende la tecnica del blocco gangliare con esametonio degna di attento studio; i suoi risultati permetteranno conclusioni molto precise.

Vogliamo infine porre in rilievo che, per mezzo dei farmaci ad azione bloccante gangliare, si sono potute fare molte osservazioni importanti nel campo della fisiologia e della patologia umana; come, ad esempio, la possibilità di mantenere con sicurezza un regime pressorio molto basso senza pericolo di provocare shock e lo sviluppo, negli ipertesi, di una assuefazione all'esametonio. È possibile che si finirà per riconoscere che l'importanza degli agenti bloccanti consista appunto in queste osservazioni, così come nella loro diretta utilizzazione clinica.

BIBLIOGRAFIA

ARNOLD P., GOETZ R. H. e ROSENHEIM M. L. . . . . 1949. Lancet, **2**, 408.
ARNOLD P. e ROSENHEIM M. L. . . . . 1949. Lancet, **2**, 321.
BARNETT A. J. . . . . 1951. Lancet, **1**, 1415.
BURT C. C. e GRAHAM A. J. P. . . . . 1950. Brit. Med. J., **1**, 455.
CAMPBELL A. J. M. e ROBERTSON E. . . . 1950. Brit. Med. J., **2**, 804.
CAMPBELL A. J. M., GRAHAM J. G. e MAXWELL R. D. H. . . . . 1952. Brit. Med. J., **1**, 251.
DALE H. H. e LAIDLAW P. P. . . . . 1919. J. Physiol., **52**, 355.
ENDERBY G. E. H. . . . . 1950. Lancet, **1**, 1145.
ENDERBY G. E. H. ed altri . . . . . 1951. Proc. Roy. Soc. Med., discussione, **44**, 829.
ENDERBY G. E. H. e PELMORE J. F. . . . 1951. Lancet, **1**, 663.
FINNERTY F. A. e FREIS E. D. . . . . 1950. Circulation, **2**, 828.
FINNERTY F. A. e FREIS E. D. . . . . 1951. New. Engl. J. Med., **245**, 325.
FREIS E. D. . . . . 1951. Med. Ann. Distr. Columbia, **20**, 297.
FREIS E. D., STANTON J. R., FINNERTY F. A., SCHNAPER H. W., JOHNSON R. L., RATH C. E. e WILKINS R. W. . . . 1951. J. Clin. Invest., **30**, 435.
GROB D. e HARVEY A. M. . . . . 1950. Bull. J. Hopkins Hosp., **87**, 616.
GUIOT G., DAMOISEAU P. e POLOUKHINE N. 1951. Anesth. & Analg., Paris, **8**, 483.
HARPER J. K. . . . . 1951. Brit. Med. J., **1**, 1262.
HUGHES G. . . . . 1951. Lancet, **1**, 666.
KAY A. W. e SMITH A. N. . . . . 1951. Gastroenterology, **18**, 503.
KILPATRICK J. A. e SMIRK F. H. . . . 1952. Lancet, **1**, 8.
LEWIS I. . . . . 1951. Lancet, **2**, 150.
LOCKET S., SWANN P. G. e GRIEVE W. S. M. 1951. Brit. Med. J., **1**, 778.
LOCKET S., SWANN P. G. e GRIEVE W. S. M. 1952. Brit. Med. J., **1**, 254.
MACKEY W. A. e SHAW G. B. . . . . 1951. Brit. Med. J., **2**, 259.
MILES B. E., WARDENER (DE) H. E., CHURCHILL-DAVIDSON H. C. e WYLIE W. D. 1952. Clin. Sci., **11**, 73.
MILNE G. E. e OLEESKY S. . . . . 1951. Lancet, **1**, 889.
MURPHY E. A. . . . . 1951. Lancet, **1**, 889.
PATON W. D. M. . . . . 1951. Brit. Med. J., **1**, 773.
PATON W. D. M. e PERRY W. L. M. . . 1951*a*. J. Physiol., **112**, 49.
PATON W. D. M. e PERRY W. L. M. . . 1951*b*. J. Physiol., **114**, 47.
PATON W. D. M. e ZAIMIS E. Y. . . . 1948. Nature (Londra), **162**, 810.
PATON W. D. M. e ZAIMIS E. Y. . . . 1949. Brit. J. Pharmacol., **4**, 381.
PATON W. D. M. e ZAIMIS E. Y. . . . 1951. Brit. J. Pharmacol., **6**, 155.
PATON W. D. M. e ZAIMIS E. Y. . . . 1952. Pharmacol. Rev., **4** (in corso di stampa).
PENNY P. A. e SHACKLETON R. P. W. . 1951. Lancet, **2**, 617.
RESTALL P. A. e SMIRK F. H. . . . . 1950. N. Z. Med. J., **49**, 206.
RESTALL P. A. e SMIRK F. H. . . . . 1951. Proc. Univ. Otago Med. Sci., **29**, 10.
ROLLASON W. N. . . . . 1951. Brit. Med. J., **1**, 1447.
ROSE J. C. e WEMPLE J. N. . . . . 1951. U. S. Arm. Forces Med. J., **2**, 937.
ROSENHEIM M. L. . . . . , 1952. Proc. Roy Soc. Med., **45**, 269.
SAVILE S. . . . . 1950. Lancet, **2**, 358.
SCHNAPER H. W., JOHNSON R. L., TOUHY E. B. e FRIES E. D. . . . . 1951. J. Clin. Invest., **30**, 786.
SHACKLETON R. P. W. . . . . 1951. Brit. Med. J., **1**, 1054.
SMIRK F. H. ed ALSTAD K. S. . . . . 1951. Brit. Med. J., **1**, 1217.
TURNER R. W. D. . . . . 1951. Practitioner, **167**, 541.
VOURC'H G. . . . . 1952. Gaz. Méd. France, **59**, 163.
WERKÖ L., FRISK A. R., WADE G. e ELIASCH H. . . . . 1951. Lancet, **2**, 470.
WIEN R. e MASON D. F. J. . . . . 1951. Brit. J. Pharmacol., **6**, 611.
YOUNG I. M. . . . . 1952. J. Physiol., **116**, 4.
YOUNG I. M., WARDENER (DE) H. E. e MILES B. E. . . . . 1951. Brit. Med. J., **2**, 1500.